



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**PREVALENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES
EPOC**

PREVALENCE OF VERTEBRAL FRACTURES IN COPD PATIENTS

Autora: Paula San José Alonso

Director: Daniel Narcis Nan Nan

Codirectora: Carmen García Ibarbia

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. CONSIDERACIONES GENERALES	6
1.2. RELACIÓN ENTRE LA OSTEOPOROSIS Y LA EPOC	6
1.2.1. <i>Fisiopatología de la osteoporosis</i>	7
1.2.2. <i>Factores de riesgo comunes para osteoporosis y EPOC</i>	7
1.2.3. <i>Factores de riesgo específicos de la EPOC para desarrollar osteoporosis</i>	8
1.3. LA FRACTURA VERTEBRAL: EXPRESIÓN CLÍNICA Y CONSECUENCIAS	10
2. OBJETIVOS.....	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
3.1. DISEÑO, POBLACIÓN Y VARIABLES	12
3.2. DEFINICIONES	12
3.3. ANÁLISIS RADIOLÓGICO	13
3.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	13
3.6. ASPECTOS ÉTICOS	13
4. RESULTADOS	14
5. DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIONES	21
7. BIBLIOGRAFÍA.....	22
8. AGRADECIMIENTOS.....	25

RESUMEN

Palabras clave. EPOC, osteoporosis, fractura.

Introducción y objetivos. Los pacientes con EPOC tienen una mayor prevalencia de osteoporosis que la población general, y con ello mayor riesgo de fracturas. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia real de fracturas vertebrales y de osteoporosis en este grupo de pacientes, así como valorar si la presencia de estas fracturas tenía una repercusión negativa sobre la EPOC.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes ingresados en el HUMV con diagnóstico de EPOC entre julio y diciembre de 2017. Se recogieron datos demográficos y clínicos previos, y se revisaron todos los procesos que habían sufrido estos pacientes desde el momento de su inclusión en el estudio hasta el fallecimiento o el momento de recogida de los datos.

Resultados. Se incluyeron 264 pacientes (73,9% varones; media de edad 76,01 años). Tenían diagnóstico de osteoporosis el 17%, diagnóstico de fractura vertebral el 12,9% y fracturas vertebrales no diagnosticadas el 32,6%. Los pacientes con fractura vertebral presentaron más ingresos y mayor mortalidad.

Conclusiones. Encontramos que existe un infradiagnóstico e infratratamiento de fracturas vertebrales y osteoporosis en pacientes ingresados por descompensación de EPOC. Los pacientes con fracturas vertebrales presentaron exacerbaciones más graves y mayor mortalidad.

ABSTRACT

Keywords. COPD, osteoporosis, fracture.

Introduction and objectives. COPD patients have higher prevalence of osteoporosis than general population, so they have an increased risk of fracture. The aim of this study was to determine the real prevalence of vertebral fractures and osteoporosis in this group of patients, as well as to assess if vertebral fractures caused any harmful impact on COPD.

Material and methods. Retrospective descriptive study of patients admitted to the HUMV with diagnosis of COPD between July and December 2017. Previous demographic and clinical data were collected, and all the processes that these patients had suffered from the time of their inclusion in the study until their death or the moment of data collection.

Results. 264 patients were included (73,9% males; mean age 76,01 years). 17% of them were diagnosed of osteoporosis, 12,9% of them were diagnosed of vertebral fracture and 32,6% had undiagnosed vertebral fractures. Patients with vertebral fracture had more hospital admissions and higher mortality.

Conclusions. We found that there is an underdiagnosis and undertreatment of vertebral fractures and osteoporosis in patients admitted for decompensation of COPD. Patients with vertebral fractures had more severe exacerbations and increased mortality.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
GesEPOC: Guía española de la EPOC
GFB: Grado Funcional Basal
HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
IL-1: Interleuquina-1
IL-6: Interleuquina-6
IPA: Índice Paquetes-Año
LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NYHA: New York Heart Association
OPG: Osteoprotegerin
PTH: Parathyroid Hormone
RANK: Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B
RANKL: Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand
TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Consideraciones generales

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación al flujo aéreo de manera crónica y generalmente progresiva (1). Además de las manifestaciones pulmonares que acompañan a la enfermedad, existen otras extrapulmonares, entre las que se encuentra la osteoporosis. Se asume que la prevalencia de osteoporosis es mayor en pacientes EPOC que en la población general (2). Gazzotti *et al* encontraron una prevalencia de osteoporosis en pacientes EPOC del 29,7 %, frente a un 18,3 % en el grupo control (3). Estos datos son similares a los encontrados en otros estudios, donde la prevalencia de osteoporosis era del 32,5 % en pacientes EPOC frente a un 11,4 % en la población general (4).

La relación entre la EPOC y la osteoporosis es probablemente multifactorial; por un lado, existen factores de riesgo comunes, como la edad avanzada y el tabaquismo. Por otro lado, los pacientes con EPOC es frecuente que requieran tratamiento con corticoides, que presenten cierto grado de inflamación sistémica, y tengan niveles de vitamina D bajos, lo que, junto con el mayor grado de inactividad física debido a la enfermedad, favorecen el desarrollo de osteoporosis (2,5).

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea y/o alteraciones en la microarquitectura del hueso (2), lo cual aumenta el riesgo de fractura vertebral, sobre todo a nivel torácico. Las consecuencias más importantes de estas fracturas son el dolor, la disminución de la movilidad y la deformidad de la caja torácica, factores que pueden contribuir al desarrollo de restricción ventilatoria (6). Esto a su vez interfiere con la función pulmonar, ya comprometida en los pacientes con EPOC, contribuyendo a un aumento de morbilidad y mortalidad (7).

Actualmente, la EPOC es la tercera causa de muerte a nivel mundial según la OMS, causando tres millones de fallecimientos en 2016 (8). En estudios recientes como el de Pascual-Guardia *et al*. se ha encontrado un mayor número de ingresos, estancias hospitalarias más largas y mayor mortalidad cuando se comparan pacientes EPOC con o sin fractura vertebral (6). Otro de los problemas relacionados con la asociación EPOC-osteoporosis es que frecuentemente se encuentra infradiagnosticada. Papaioannou *et al*. encontraron que sólo un 18 % de los pacientes que tenían fractura vertebral en la radiografía de tórax, tenían diagnóstico de la misma en la historia clínica (9) .

1.2. Relación entre la osteoporosis y la EPOC

Como hemos visto, la osteoporosis se considera una manifestación extrapulmonar de la EPOC. En los siguientes apartados veremos con más detalle cuáles son los posibles factores que conectan ambas patologías.

1.2.1. Fisiopatología de la osteoporosis

Tanto el hueso cortical como el trabecular se encuentran en remodelado constante mediante procesos de resorción y formación: el osteoclasto realiza la resorción ósea y posteriormente interviene el osteoblasto con la formación de nuevo hueso (10). Se ha estimado que el 5-10 % del esqueleto se renueva mediante este proceso cada año, y que la actividad de remodelado es entre 5 y 10 veces mayor en el hueso trabecular que en el cortical (2).

Existen dos rutas importantes durante este remodelado: la ruta osteoprotegerina (OPG)-RANK-RANKL y la ruta de la Wnt - β -catenina. RANKL se expresa en la superficie de los osteoblastos y el receptor RANK se expresa en los osteoclastos y sus precursores. RANKL se expresa en respuesta a citoquinas inflamatorias y otras señales pro-resortivas, estimulando la diferenciación y activación de los osteoclastos. La OPG es secretada por los osteoblastos y actúa como un receptor señuelo para RANKL, inhibiendo así la resorción ósea. Por tanto, un desequilibrio entre RANKL y OPG en favor de RANKL, puede resultar en una resorción ósea excesiva, y en consecuencia osteoporosis (2). La ruta Wnt - β -catenina estimula la formación ósea e inhibe la resorción mediante la activación de los osteoblastos al interaccionar diversos ligandos Wnt con el correceptor formado por una proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP5/6) y un receptor frizzled (Fz). Esto impide la fosforilación de la β -catenina, de forma que ésta puede llegar al núcleo donde favorece la transcripción de ciertos factores e inhibe la de otros, lo que en último lugar favorece la formación ósea e impide la resorción. Las citoquinas inflamatorias y otros factores pueden inhibir esta ruta, dando lugar a una disminución de la formación ósea y un aumento de la resorción, dando como resultado osteoporosis (11).

1.2.2. Factores de riesgo comunes para osteoporosis y EPOC

Edad avanzada:

En personas jóvenes, los procesos de resorción y formación ósea se encuentran en equilibrio. En personas de edad avanzada, hay un desequilibrio en favor de la resorción ósea, que probablemente se produce por una serie de procesos de envejecimiento celular como el estrés oxidativo o el acortamiento de los telómeros. En este desequilibrio posiblemente también intervienen cambios de hábitos y nutricionales, como una disminución de la actividad física y una reducción en el aporte de calcio en la dieta (12). En los pacientes con EPOC también se ha visto un mayor estrés oxidativo y telómeros más cortos respecto a sujetos control (13,14).

Tabaquismo:

El tabaco es un factor de riesgo importante para el desarrollo de EPOC (15), ya que puede provocar reacciones inflamatorias que dan lugar a una limitación progresiva del flujo aéreo, atrapamiento aéreo e incluso destrucción del parénquima pulmonar (2). Por otro lado, Ward *et al.* realizaron un meta-análisis en el que mostraron que el efecto del tabaco tenía un efecto negativo e independiente sobre la masa ósea (16). Aunque aún no están claros los mecanismos fisiopatológicos exactos por los que el tabaco ejerce su efecto negativo sobre la densidad mineral ósea, se han descrito algunos mecanismos potenciales entre los que se encuentran alteraciones en la excreción y metabolismo de

hormonas sexuales, alteración de la vía OPG-RANK-RANKL y efectos directos sobre las células óseas (16,17).

1.2.3. Factores de riesgo específicos de la EPOC para desarrollar osteoporosis

Inflamación sistémica:

La fisiopatología de la EPOC se caracteriza por una infiltración de la mucosa, submucosa y tejido glandular por células inflamatorias, lo que da lugar a un aumento de moco, hiperplasia epitelial y engrosamiento de la pared de la vía aérea (18). La inflamación sistémica puede ser el resultado de un “desbordamiento” sistémico de mediadores inflamatorios procedentes del pulmón (19). Liang *et al.* mostraron que los pacientes con EPOC que padecían osteoporosis tenían niveles más elevados de PCR y citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6 (20). Estas tres citoquinas son inductores de los osteoclastos *in vitro* e *in vivo*, y se considera que están involucradas en la patogenia de la osteoporosis primaria y secundaria (21,22). Además, Bai *et al.* mostraron que los pacientes con EPOC con baja densidad ósea tenían niveles séricos de RANKL más elevados y un ratio RANKL/OPG mayor que aquellos pacientes con una densidad ósea normal (23). Redlich *et al.* mostraron que las citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α y la IL-6 podían inhibir al osteoblasto y aumentar la actividad del osteoclasto a través de diferentes rutas, incluida la inhibición de la señalización Wnt - β -catenina y la activación de RANKL (24) (Ilustración 1).

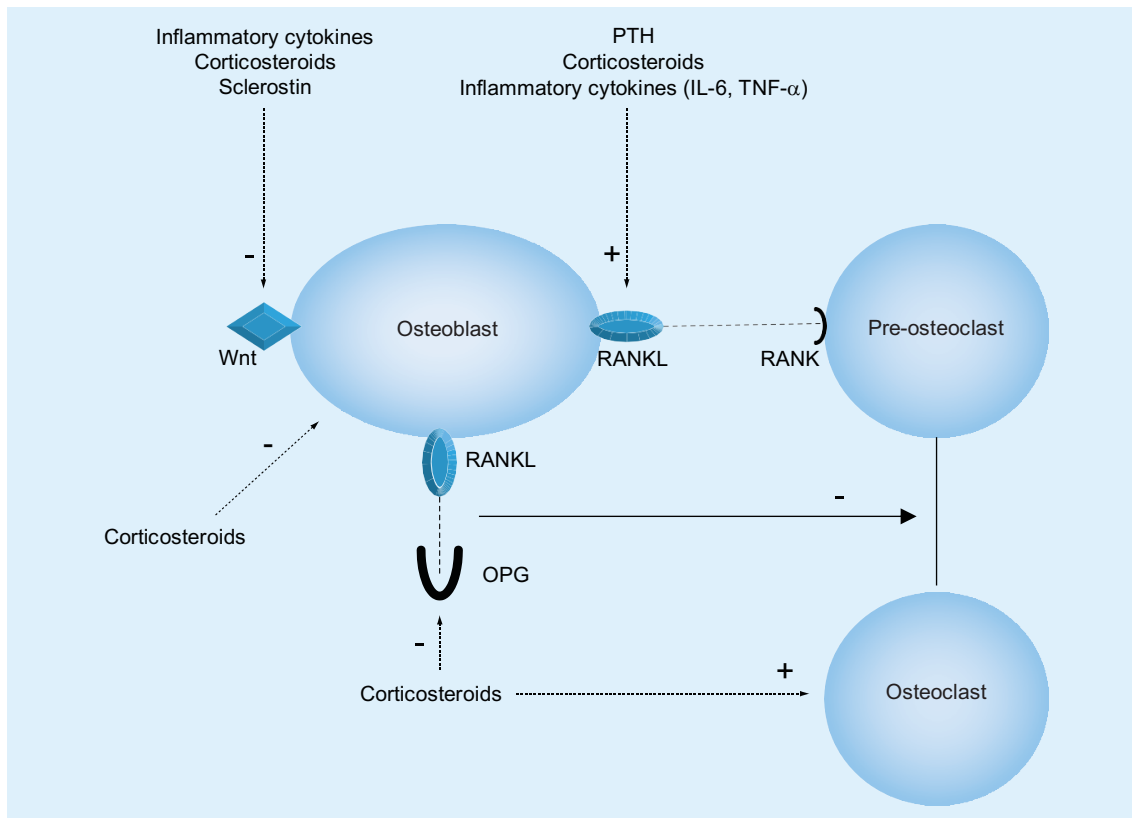


Ilustración 1. Fisiopatología de la osteoporosis en la EPOC. Los osteoblastos expresan RANKL en su superficie. Si RANKL se une a RANK en la superficie de los pre-osteoclastos, éstos se diferenciarán a osteoclastos maduros y activados. La OPG bloquea la interacción RANK-RANKL, inhibiendo así la diferenciación de pre-osteoclasto a osteoclasto activado. Tomada de Romme EA, Smeenk FW, Rutten EP, Wouters EF. Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Expert Rev. Respir. Med. 2013; 7(4).

Uso de corticoides:

Los corticoides orales e inhalados se usan con mucha frecuencia en los pacientes con EPOC para la prevención y tratamiento de las exacerbaciones. La causa más frecuente de osteoporosis secundaria es la inducida por glucocorticoides, la cual se produce por un rápido aumento de la resorción y una fase más lenta de disminución de la formación ósea (25). Ese rápido aumento de la resorción se produce por un aumento de RANKL y una disminución de la OPG (*Ilustración 1*), mientras que se produce una disminución de la formación ósea y de la mineralización de la matriz mediante la inhibición de la función y maduración de los osteoblastos (25). Laan *et al.* observaron un predominio del adelgazamiento de las trabéculas óseas en la morfometría de los huesos con osteoporosis secundaria a fármacos (26). De esto podemos concluir que los huesos esponjosos son los más afectados y, por tanto, las vértebras tienen mayor riesgo de fractura. Sallés *et al.* consideran que el riesgo de fractura aumenta en la corticoterapia oral crónica a dosis equivalentes de 5 mg de prednisona diaria durante más de 3 meses (25), y González *et al.* mostraron que el riesgo de fractura aumentaba un 10 % con dosis de corticoides inhalados $\geq 1000 \mu\text{g}$ de equivalentes de fluticasona con un uso superior a 4 años (27). Además, una revisión sistemática previa confirmó que el uso de corticoides inhalados en pacientes con EPOC se asociaba a un riesgo aumentado de fractura (28).

Déficit de vitamina D:

El déficit de vitamina D, que se define como una concentración de 25-hidroxivitamina D inferior a 20 ng/mL, es altamente prevalente en pacientes con EPOC (29,30). En un estudio de cohortes realizado por Persson *et al.* se mostró que la prevalencia de déficit de vitamina D era mayor en los pacientes con EPOC que en el grupo control (31). Esta prevalencia más elevada en pacientes con EPOC puede ser el resultado de diversos factores, como dietas pobres en vitamina D, menor exposición solar debido a la disminución de la actividad física, y disfunción renal o envejecimiento acelerado de la piel debido al consumo de tabaco (2).

El déficit de vitamina D lleva a una disminución de la absorción intestinal de calcio, una calcificación ósea inadecuada e hiperparatiroidismo secundario con mayor recambio óseo, causando con ello pérdida de masa ósea y por tanto un mayor riesgo de fractura. Además, también está asociado a debilidad muscular, lo que aumenta el riesgo de caídas y con ello el riesgo de fractura (32,33).

Inactividad física:

La carga mecánica sobre el hueso es un factor crítico para el mantenimiento de la masa ósea (18), además de que la baja actividad física es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de osteoporosis en la población general (34). Por otro lado, Vorrink *et al.* mostraron que los pacientes con EPOC son menos activos que la población general (35), y se ha relacionado esta baja actividad física con mayor número de ingresos hospitalarios y mortalidad (36,37).

1.3. La fractura vertebral: expresión clínica y consecuencias

La complicación más frecuente en los pacientes con osteoporosis es la fractura vertebral (38). Algunos pacientes no refieren ningún desencadenante porque, con frecuencia, las fracturas vertebrales se producen con acciones como toser, estornudar, saltar, levantar pesos, o sufrir una crisis epiléptica o una caída. Estas acciones incrementan de manera importante la carga a la que son sometidos los cuerpos vertebrales (39).

Aunque el dolor es la manifestación más típica (39), en un estudio realizado por Fink *et al.* se mostró que únicamente el 23 % de las fracturas visibles en la radiografía se asociaban a episodios de dolor agudo (40). Aun así, hay que tener en cuenta que el dolor hace que el paciente evite la tos y los movimientos amplios de la caja torácica, factores que pueden llevar a una menor movilización de secreciones y consecuentemente sobreinfección de las mismas (39). Esto en los pacientes con EPOC conduce a exacerbaciones de su enfermedad pulmonar.

La deformación del cuerpo vertebral es otra consecuencia de la fractura. A nivel de las vértebras torácicas suele producirse un acuñamiento del cuerpo, ya que se afecta con más frecuencia la parte anterior del mismo, dando lugar a un aumento de la cifosis dorsal (39). Si esta cifosis es acusada, se produce una alteración de la caja torácica que puede dar lugar a una insuficiencia respiratoria restrictiva (41), lo cual puede agravar la situación clínica de un paciente si éste tiene una enfermedad pulmonar obstructiva de base.

2. OBJETIVOS

Los objetivos primarios de este estudio fueron valorar la verdadera prevalencia de fracturas vertebrales osteoporóticas en pacientes EPOC en nuestra población, y evaluar si dichas fracturas tuvieron una repercusión funcional.

Como objetivo secundario nos planteamos valorar cuántas de estas fracturas vertebrales no se habían diagnosticado, y cuántos de los pacientes con diagnóstico previo de osteoporosis tenían pautado tratamiento para dicha enfermedad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño, población y variables

Llevamos a cabo un estudio descriptivo retrospectivo, para el cual se revisaron las historias clínicas de los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna y Neumología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con el diagnóstico al alta de EPOC desde el 1 de julio hasta el 31 de diciembre de 2017.

Se recogieron datos demográficos, como edad y sexo, y clínicos, como diagnóstico y tratamiento de osteoporosis al ingreso, antecedente de fractura osteoporótica, especificando el tipo (vertebral, humeral, muñeca y/o cadera), GFB en el momento del ingreso, hábito tabáquico, consumo de alcohol, uso de corticoides u otros fármacos con influencia ósea, fenotipo de la EPOC, diagnóstico y tratamiento de hipovitaminosis D al ingreso, antecedentes de hipertiroidismo e hiperparatiroidismo.

Se revisaron todos los procesos que habían sufrido estos pacientes desde el momento de su inclusión en el estudio hasta el fallecimiento o el momento de recogida de los datos, que tuvo lugar entre febrero y abril de 2019, para valorar la incidencia de nuevas fracturas osteoporóticas, descompensaciones de EPOC y en caso de fallecimiento, si éste estaba relacionado con descompensación de su EPOC o nueva fractura osteoporótica.

3.2. Definiciones

Se empleó el GFB (grado funcional basal) de la NYHA, clasificando a los pacientes desde grado I/IV a IV/IV.

Las descompensaciones del EPOC se clasificaron de la siguiente manera:

- Descompensaciones que requirieron consulta en Atención Primaria, sin derivación posterior a Urgencias.
- Descompensaciones que requirieron atención en Urgencias, sin ingreso posterior.
- Descompensaciones que requirieron ingreso en planta, sin necesidad de ingreso en UCI.
- Descompensaciones que requirieron ingreso en UCI.

Respecto al consumo de tabaco, se clasificaron los pacientes en función de si eran fumadores, no fumadores o exfumadores, considerando estos últimos a aquellos que llevaban mas de un año sin fumar. Dentro de los fumadores y exfumadores se dividió el consumo de tabaco en dos grupos:

- IPA > 20 paquetes-año.
- IPA < 20 paquetes año.

Para clasificar a los pacientes según su fenotipo EPOC se empleó la guía GesEPOC, de manera que se dividieron en cuatro fenotipos:

- No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica.
- Mixto EPOC-asma.

- Reagudizador con enfisema.
- Reagudizador con bronquitis crónica.

Se revisó el tratamiento previo con corticoides tanto sistémicos como inhalados, considerando unas dosis de riesgo para afectación ósea:

- Sistémicos: tratamiento de ≥ 5 mg durante más de 3 meses al año.
- Inhalados: tratamiento crónico con más de 1000 μ g de equivalentes de fluticasona diarios.

Además de los corticoides, se consideraron como fármacos con influencia ósea los siguientes:

- Bloqueantes hormonales agonistas de la LHRH.
- Diuréticos de asa.
- Diuréticos tiazídicos.
- Antiepilépticos.

El consumo de alcohol se dividió en dos grupos, en aquellos con un consumo inferior a 20 g/día y aquellos con un consumo superior a 20 g/día.

3.3. Análisis radiológico

Se revisaron las radiografías de tórax anteroposteriores y laterales previas a la fecha de inclusión para valorar la presencia de fracturas vertebrales osteoporóticas no diagnosticadas. Para definir el concepto de fractura vertebral se emplearon los criterios de Genant (42).

3.4. Criterios de exclusión

Durante el estudio fueron excluidos aquellos pacientes:

- Incluidos en programa de trasplante pulmonar.
- Procedentes de otras comunidades autónomas o países, por falta de información sobre sus antecedentes y su seguimiento.
- Diagnosticados inicialmente de EPOC y que durante el seguimiento fueron reevaluados, eliminando dicho diagnóstico.

3.5. Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo empleando el programa IBM SPSS Statistics 20. Las variables cuantitativas fueron descritas como medias \pm desviación estándar. Las variables cualitativas se describían como números absolutos y frecuencias.

3.6. Aspectos éticos

Los datos de los pacientes incluidos en el estudio fueron utilizados de forma anónima, para así proteger su identidad.

4. RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 349 pacientes y fueron excluidos del estudio aquellos que cumplían alguno de los criterios de exclusión, por lo que finalmente se evaluaron los datos de 264 pacientes. De los pacientes que finalmente se evaluaron, el mayor porcentaje eran hombres y más de la mitad eran exfumadores (*Tabla 1*).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

Sexo, n (%)	
Hombre	195 (73,9)
Mujer	69 (26,1)
Edad (media años)	
76,01 ± 11,2	
GFB, n (%)	
I	100 (37,9)
II	103 (39)
III	58 (22)
IV	3 (1,1)
Fenotipo EPOC, n (%)	
No agudizador	144 (54,5)
EPOC-asma	15 (5,7)
Reagudizador-enfisema	36 (13,6)
Reagudizador-bronquitis crónica	69 (26,1)
Tabaquismo, n (%)	
No fumador	31 (11,7)
Fumador	75 (28,4)
Exfumador	158 (59,8)
IPA, n (%)	
<20 paquetes-año	17 (7,3)
>20 paquetes-año	216 (92,7)

Los pacientes con diagnóstico de osteoporosis, con fractura osteoporótica diagnosticada o fractura vertebral no diagnosticada presentaban mayor uso de corticoides, tanto sistémicos como inhalados, así como bloqueo hormonal, diuréticos y antiepilépticos. Con mayor frecuencia habían sido diagnosticados de hiperparatiroidismo o hipertiroidismo. En ambos grupos, la mayor parte de pacientes carecían de una determinación de los niveles de vitamina D. En los pacientes que sí conocíamos el valor, la prevalencia de déficit de vitamina D era alta en ambos grupos y frecuentemente carecían de tratamiento. Los pacientes sin osteoporosis era más probable que fumaran y tuvieran consumo excesivo de alcohol (*Tabla 2*).

El 17 % de los pacientes tenían diagnóstico previo de osteoporosis y el 17,8 % tenían diagnóstico de fractura previa, las cuales estaban distribuidas como se muestra en la *Figura 1*. El 12,9 % de los pacientes tenían diagnóstico de fractura vertebral previa y, de éstos, uno de cada tres no tenía diagnóstico de osteoporosis.

El 32,6 % de todos los pacientes presentaba fractura vertebral en la radiografía de tórax sin haber sido diagnosticados. De los pacientes con diagnóstico de osteoporosis, el 20 % tenían fracturas vertebrales no diagnosticadas. De todos los pacientes del estudio, el 44,7 % tenían una fractura vertebral diagnosticada o sin diagnosticar.

Si analizamos los datos en función del sexo, vemos que tanto el diagnóstico de osteoporosis como de fractura fue mayor en las mujeres. Sin embargo, encontramos un mayor porcentaje de fracturas vertebrales sin diagnosticar en el grupo de los hombres (Tabla 3).

Tabla 2. Distribución de los factores que influyen en el desarrollo de osteoporosis entre pacientes con fractura u osteoporosis frente a pacientes sin fractura ni osteoporosis.

Factor de riesgo osteoporosis	Diagnóstico osteoporosis o fractura diagnosticada/sin diagnosticar (n=133)	No osteoporosis ni fractura (n=131)
Corticoides sistémicos, n (%)	19 (14,3)	15 (11,5)
Corticoides inhalados, n (%)	77 (57,9)	50 (38,2)
Bloqueo hormonal, n (%)	3 (2,3)	0
Diuréticos de asa, n (%)	74 (55,6)	48 (36,6)
Tiazidas, n (%)	40 (30,1)	34 (26)
Antiepilépticos, n (%)	21 (15,8)	11 (8,4)
Hiperparatiroidismo, n (%)	8 (6)	4 (3,1)
Hipertiroidismo, n (%)	7 (5,3)	3 (2,3)
Alcohol >20 gr/día, n (%)	34 (25,6)	42 (32,1)
Tabaquismo, n (%)		
No fumador	24 (18)	7 (5,3)
Fumador	26 (19,5)	49 (37,4)
Exfumador	83 (62,4)	75 (57,3)
Hipovitaminosis D, n (%)		
No conocido	79 (59,4)	108 (82,4)
No hipovitaminosis D	9 (6,8)	7 (5,3)
Sí hipovitaminosis D	45 (33,8)	16 (12,2)
Tratamiento vitamina D, n (%)		
No tratamiento vitamina D	82 (61,7)	119 (90,8)
Sí tratamiento vitamina D	51 (38,3)	12 (9,2)

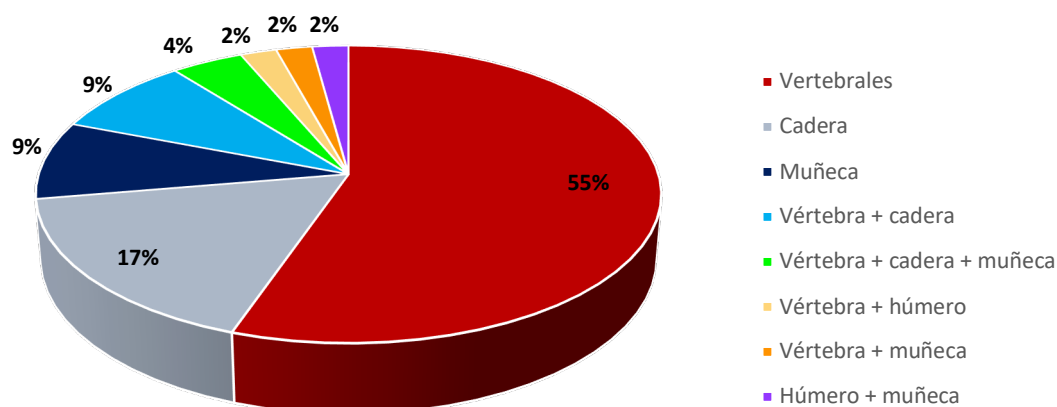


Figura 1. Distribución de fracturas osteoporóticas en la población a estudio.

Tabla 3. Osteoporosis y fracturas en función del sexo.

	Hombres (n=195)	Mujeres (n=69)
Diagnóstico osteoporosis, n (%)	17 (8,7)	28 (40,6)
Diagnóstico fractura, n (%)	23 (11,8)	24 (34,8)
Diagnóstico fractura vertebral, n (%)	19 (9,7)	15 (21,7)
Fractura vertebral no diagnosticada, n (%)	68 (34,9)	18 (26,1)

Respecto al tratamiento específico para la osteoporosis, casi uno de cada cuatro no tenía tratamiento (28,9%), y solo uno de cada dos (50%) en el grupo de pacientes con diagnóstico de fractura vertebral al ingreso.

Al evaluar las descompensaciones de EPOC durante el seguimiento, los pacientes con fractura vertebral, bien diagnosticada previamente o prevalente en la radiografía, requirieron ingreso hospitalario con mayor frecuencia que los que no tenían fracturas vertebrales. También era mayor la mortalidad por descompensación del EPOC en este grupo. Por otro lado, vimos que los pacientes sin fractura vertebral, aunque ingresaban con menor frecuencia, acudían más a la consulta de Atención Primaria y a Urgencias (*Figura 2*).

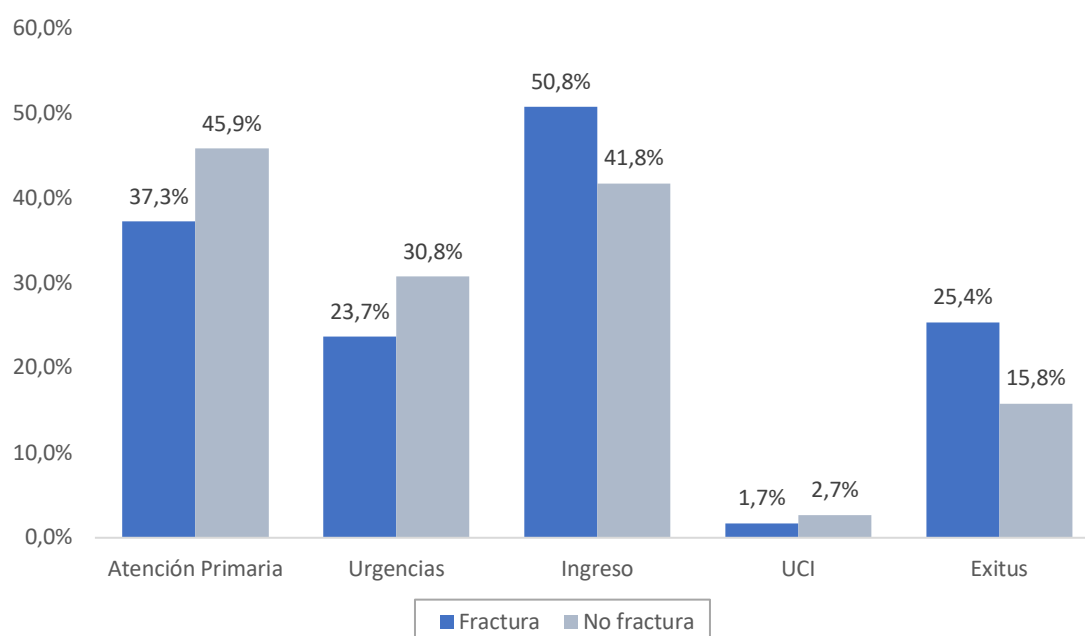


Figura 2. Descompensaciones de EPOC en pacientes con fractura vertebral vs pacientes sin fractura vertebral.

De los pacientes con fractura vertebral diagnosticada o prevalente en la radiografía, tuvieron más descompensaciones y fallecieron más los que recibieron tratamiento para la osteoporosis respecto a los que no (*Figura 3*).

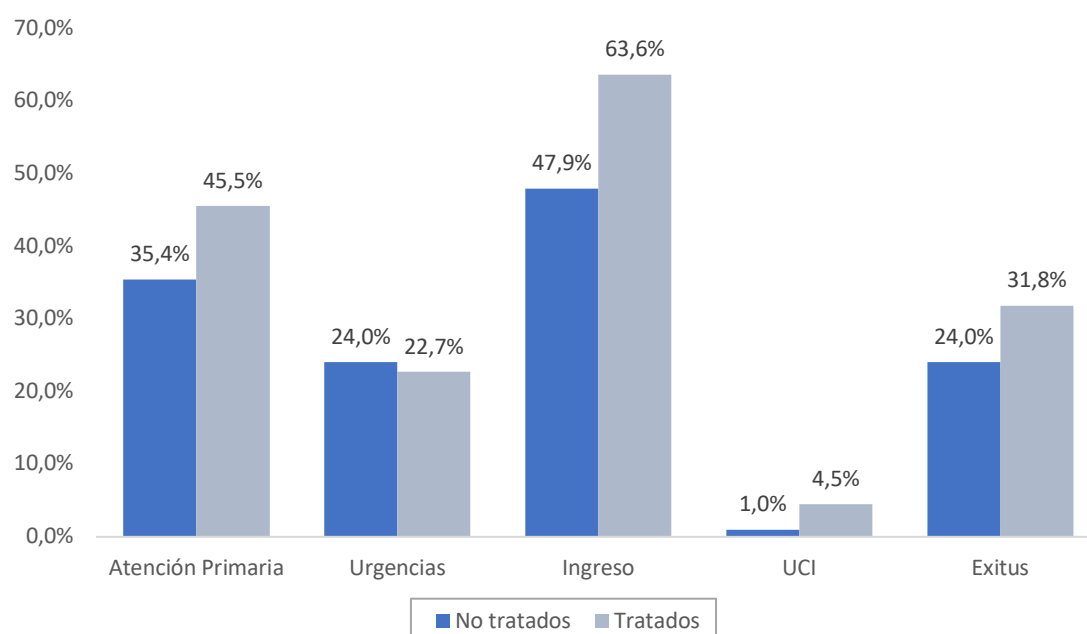


Figura 3. Descompensaciones de EPOC en pacientes con fractura vertebral con tratamiento previo para osteoporosis vs sin tratamiento.

Encontramos 9 pacientes que sufrieron fracturas durante el seguimiento: 2 pacientes sufrieron una fractura vertebral, 1 sufrió una fractura humeral, 1 sufrió una fractura de muñeca y 5 sufrieron una fractura de cadera. De todos ellos, 4 tenían una fractura previa y solo 2 habían recibido tratamiento previo para la osteoporosis. Uno de ellos, con una fractura de cadera, falleció por descompensación de su EPOC (*Figura 4*).

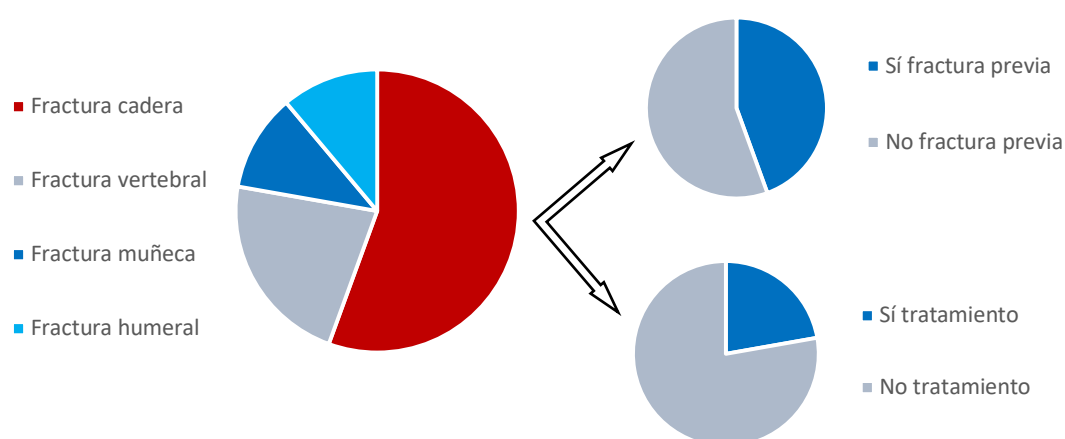


Figura 4. Nuevas fracturas durante el seguimiento. El gráfico de la izquierda representa la distribución de las fracturas que sufrieron los pacientes. El gráfico superior de la derecha representa cuántos de esos pacientes habían sufrido una fractura con anterioridad. El gráfico inferior de la derecha representa cuántos de esos pacientes habían recibido tratamiento previo para la osteoporosis.

5. DISCUSIÓN

En este trabajo se ha evaluado la prevalencia de osteoporosis y fracturas vertebrales en pacientes con EPOC, recogiendo además las características clínico-demográficas de la población a estudio y los factores de riesgo presentes para el desarrollo de osteoporosis. Se ha evaluado especialmente la repercusión clínica de las fracturas vertebrales en los enfermos con EPOC y en cuántos de ellos se diagnostica y se trata la osteoporosis.

Al analizar los factores de riesgo de osteoporosis, encontramos que el consumo previo de corticoides sistémicos había sido mayor en el grupo de pacientes con diagnóstico de osteoporosis o con fractura respecto al grupo sin osteoporosis ni fractura. Estos resultados concuerdan con estudios previos, en los que se muestra que la dosis acumulada de corticoides orales se relaciona de manera inversamente proporcional con la densidad mineral ósea, y que el uso previo o actual de corticoides se asocia a un mayor riesgo de fractura (43,44). Lo mismo encontramos en el caso de los corticoides inhalados, dato que concuerda con el estudio de González *et al.* (27).

En un meta-análisis reciente, se ha demostrado una asociación positiva entre el consumo de alcohol y la osteoporosis, existiendo mayor riesgo a mayor consumo (45). En nuestro estudio, el consumo previo de alcohol había sido mayor en el grupo de pacientes sin osteoporosis ni fractura. Este resultado podría deberse a que la mayor parte de los pacientes con fractura eran mujeres, las cuales presentaban un menor consumo de alcohol (el 35.9% de los hombres consumían más de 20 gr/día, mientras que sólo lo hacían el 8.7% de las mujeres). Además, tampoco se ha recogido la cantidad exacta consumida, y los rangos que hemos establecido pueden no darnos una información ajustada a la realidad.

Con el consumo de tabaco nos encontramos con una situación similar a la anterior, había más mujeres entre los pacientes no fumadores.

La hipovitaminosis D está asociada a una baja densidad mineral ósea (46) y es altamente prevalente en pacientes con EPOC (30). Podemos ver que una tercera parte de los pacientes con osteoporosis o fractura tenían diagnóstico previo de hipovitaminosis D y el 6,8 % no. Sin embargo, al 59,4 % no se les había realizado nunca una determinación de vitamina D.

Encontramos una prevalencia de osteoporosis del 17 % y de fracturas vertebrales diagnosticadas del 12,9 %. En un estudio realizado con datos de la NHANES, se encontró una prevalencia de osteoporosis del 16,9 % en pacientes con EPOC frente a una prevalencia del 8,5 % en pacientes sin EPOC (47). Podemos ver que la prevalencia de osteoporosis en pacientes con EPOC en este estudio es bastante similar a la de nuestro estudio. Los trabajos de Gazzotti *et al.* y de Papaioannou *et al.* también mostraron una mayor prevalencia de fracturas vertebrales en los pacientes con EPOC frente al grupo control (3,9). Sin embargo, debemos tener en cuenta que en nuestro estudio casi una tercera parte de los pacientes tenían fracturas en la radiografía no diagnosticadas, lo que significa que si éstos hubieran sido diagnosticados de osteoporosis, la prevalencia de osteoporosis en nuestros pacientes sería mayor.

Estratificando por sexo, vemos que las mujeres es más probable que sean diagnosticadas tanto de osteoporosis como de fractura vertebral que los hombres. Sin embargo, encontramos que un 34,9 % de los hombres tenían fracturas vertebrales sin diagnosticar, frente a un 26,1 % de las mujeres. Probablemente este resultado se deba a que los profesionales sanitarios no piensan en osteoporosis ante un paciente varón, ya que el sexo femenino es un factor de riesgo de osteoporosis (4). Estos resultados nos llevan a pensar que, una parte del infradiagnóstico de la osteoporosis, se deba a un sesgo determinado por el sexo masculino del paciente.

Según el estudio de Papaioannou *et al.*, sólo un 18 % de los pacientes que tenían una fractura vertebral en la radiografía, la tenían diagnosticada en un informe y, además, sólo un 18 % de los pacientes con fractura vertebral recibieron tratamiento específico al alta (9). En nuestro estudio, casi un tercio de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis no recibieron tratamiento, y la mitad de los pacientes con diagnóstico de fractura vertebral tampoco.

Cuando evaluamos las repercusiones clínicas de las fracturas vertebrales, vimos que requerían ingreso hospitalario un 9 % más los pacientes con fractura vertebral frente a los pacientes sin fractura vertebral. Respecto al fallecimiento por descompensación de la EPOC, fallecieron un 9,6 % más de pacientes en el grupo con fractura vertebral frente a los que no tenían fractura vertebral. Sin embargo, vimos que acudían más a consulta de Atención Primaria y a Urgencias aquellos sin fractura vertebral. Esto nos puede indicar que los pacientes con fractura vertebral, al tener exacerbaciones más graves van más al hospital sin pasar por Atención Primaria, requiriendo ingreso posterior. Mientras, los pacientes sin fractura vertebral consiguen resolver sus exacerbaciones en la consulta de Atención Primaria o en la Urgencia. Además, vemos que fallecen más aquellos con fractura vertebral, lo que nos indica que las fracturas vertebrales tienen una repercusión perjudicial sobre la EPOC. Aunque el diseño de nuestro estudio no nos permite establecer una causalidad, en estudios previos también se ha visto que las fracturas vertebrales no sólo requieren más ingresos, sino ingresos más largos (6) y además suponen una mayor mortalidad (48). De hecho, Pascual-Guardia *et al.* obtuvieron en su estudio una mortalidad del 50 % en los pacientes con fractura vertebral frente a un 32,1 % en aquellos sin fractura (6).

También comparamos, dentro de los pacientes con fractura vertebral, las descompensaciones de EPOC posteriores en función de si habían recibido tratamiento para la osteoporosis o no. Lo que encontramos fue que requerían más consultas de Atención Primaria, más ingresos y fallecían más los que habían recibido tratamiento específico. Estos resultados nos hacen pensar que cuando ya tienes una fractura vertebral, recibir tratamiento para osteoporosis no influye significativamente en la evolución del EPOC. Lo que realmente podría prevenir parte de las exacerbaciones de la enfermedad sería evitar la aparición de las fracturas vertebrales, por lo que creemos que los pacientes EPOC se beneficiarían más del cribado de osteoporosis y su tratamiento para evitar fracturas, que del tratamiento de la osteoporosis una vez sufrida la fractura.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que padecer una fractura osteoporótica es uno de los factores de riesgo más importantes para sufrir una nueva (39). En un estudio realizado por van Dort *et al.* en el que evaluaron a 1239 pacientes con EPOC,

encontraron que el 29,2 % de los sujetos con una fractura vertebral prevalente sufrieron una nueva fractura al año, mientras que, entre aquellos sin fractura prevalente, sólo se fracturaron durante el seguimiento el 5,1 % (5). Por lo tanto, si los pacientes sufren nuevas fracturas, podrían tener más exacerbaciones de la EPOC a partir de entonces, por lo que parece que el tratamiento para la osteoporosis, incluso con una fractura previa, sí sería beneficioso en la evolución de esta enfermedad pulmonar.

En nuestro estudio, la valoración de las nuevas fracturas no nos llevó a unos resultados significativos, ya que el tiempo de seguimiento fue corto para valorar este parámetro y muchos de los pacientes fallecieron en el periodo de seguimiento por otros motivos.

Por último, durante la realización de este estudio nos hemos encontrado con una serie de limitaciones: en primer lugar, las radiografías de tórax han sido revisadas por un solo observador con poca experiencia. A esto se añade la dificultad de valorar aquellas placas de pacientes con signos artrósicos en el esqueleto axial. Además, el 7,2 % de los pacientes no tenían ninguna radiografía lateral en su historia clínica previa, y entre los que sí tenían alguna radiografía lateral, en el 11,4% de ellos la última había sido realizada hace más de 3 años.

En segundo lugar, en las historias de algunos pacientes se encontró una falta de información, ya sea por ausencia de datos previos informatizados o por imposibilidad de acceder a la historia de Atención Primaria de muchos de los pacientes fallecidos.

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de osteoporosis y fracturas vertebrales en este grupo de pacientes está subestimada, ya que existe un alto porcentaje de fracturas vertebrales presentes en las radiografías de tórax que no han sido diagnosticadas por ningún profesional sanitario, siendo mayor en los varones que en las mujeres.
2. Además del infradiagnóstico observado, también existe un porcentaje considerable de pacientes sin tratamiento específico para la osteoporosis, incluso estando diagnosticados de dicha enfermedad.
3. Los pacientes que tienen una fractura vertebral sufren más ingresos hospitalarios y tienen mayor mortalidad que los pacientes sin fractura vertebral. Estos últimos, resuelven con más frecuencia sus exacerbaciones en la consulta de Atención Primaria o en Urgencias.
4. Los pacientes con fractura vertebral que recibieron tratamiento específico de osteoporosis no tuvieron una mejor evolución que aquellos que no recibieron dicho tratamiento. Esto nos lleva a pensar que lo realmente importante es prevenir la aparición de la fractura, aunque debemos seguir tratando a aquellos que ya la tienen para prevenir que se fracturen de nuevo.
5. La hipovitaminosis D también está infradiagnosticada en este estudio a pesar de ser más prevalente en los pacientes con EPOC y ser un factor de riesgo conocido y tratable de osteoporosis.
6. Dados los hallazgos, creemos importante establecer medidas de cribado en este grupo de pacientes, especialmente en los varones, ya que parece especialmente vulnerable a la osteoporosis, y de esta forma, evitar la aparición de fracturas vertebrales y sus consecuencias perjudiciales.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. The New England Journal of Medicine. 2000 July; 343(4).
2. Romme EA, Smeenk FW, Rutten EP, Wouters EF. Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Expert Rev. Respir. Med. 2013; 7(4).
3. Gazzotti M, Roco C, Pradella C, Nascimento O, Porto E, Adas M, et al. Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. Arch Bronconeumol. 2018.
4. Graat-Verboom L, Wouters E, Smeenk F, van den Borne B, Lunde R, Spruit M. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. European Respiratory Journal. 2009; 34(1).
5. van Dort MJ, Geusens PP, Driessen JH, Romme EA, Smeenk FW, Wouters EF, et al. High imminent vertebral fracture risk in subjects with COPD with prevalent or incident vertebral fracture. Journal of Bone and Mineral Research. 2018 March; 33(7).
6. Pascual-Guardia S, Badenes-Bonet D, Martin-Ontiyuelo C, Zuccarino F, Marin-Corral J, Rodriguez A, et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. International Journal of COPD. 2017 June; 12.
7. Carter JD, Patel S, Sultan FL, Thompson ZJ, Margaux H, Sterrett A, et al. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory medicine. 2008 August; 102.
8. The top 10 causes of d. who.int. [Online].; 2018 [cited 2019 May 16. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
9. Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, Probyn L, Ioannidis G, Jurriaans E, et al. Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Osteoporosis International. 2003 October; 14(11).
10. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality - The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. The New England Journal of Medicine. 2006 May; 354(21).
11. Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. Journal of Endocrinology. 2009; 201(3).
12. Syed F, Ng A. The Pathophysiology of the Aging Skeleton. Current Osteoporosis Reports. 2010; 8(4).
13. Nadeem A, Raj H, Chhabra S. Increased Oxidative Stress and Altered Levels of Antioxidants in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Inflammation. 2005; 29(1).
14. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, et al. Shortened Telomeres in Circulating Leukocytes of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2009; 179(7).
15. Afonso A, Verhamme K, Sturkenboom M, Brusselle G. COPD in general population: Prevalence, incidence and survival. Respiratory Medicine. 2011; 105(12).
16. Ward K, Klesges R. A Meta-Analysis of the Effects of Cigarette Smoking on Bone Mineral Density. Calcified Tissue International. 2001 May; 68(5).

17. Yoon V, Maalouf N, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporosis International*. 2012; 23(8).
18. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International Journal of COPD*. 2016 March; 11.
19. Sindén N, Stockley R. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of "overspill" of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax*. 2010; 65(10).
20. Liang B, Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD. *Endocrine*. 2012; 42(1).
21. Braun T, Schett G. Pathways for Bone Loss in Inflammatory Disease. *Current Osteoporosis Reports*. 2012; 10(2).
22. Mundy G. Osteoporosis and Inflammation. *Nutrition Reviews*. 2008; 65(12).
23. Bai P, Sun Y, Jin J, Hou J, Li R, Zhang Q, et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respiratory Research*. 2011; 12(1).
24. Redlich K, Smolen J. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2012; 11(3).
25. Salles M, Gelman S. Osteoporosis secundaria a fármacos. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2009; 10(4).
26. Laan R, Buijs W, van Erning L, Lemmens J, Corstens F, Ruijs S, et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcified Tissue International*. 1993 January; 52(1).
27. Gonzalez A, Coulombe J, Ernst P, Suissa S. Long-term use of inhaled corticosteroids in COPD and the risk of fracture. *Chest*. 2017; 153(2).
28. Loke Y, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011; 66(8).
29. Forli L, Halse J, Haug E, Bjortuft O, Vatn M, Kofstad J, et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *Journal of Internal Medicine*. 2004; 256(1).
30. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2009; 65(3).
31. Persson L, Aanerud M, Hiemstra P, Hardie J, Bakke P, Eagan T. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated with Low Levels of Vitamin D. *PLoS ONE*. 2012; 7(6).
32. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(7).
33. Brincat M, Gambin J, Brincat M, Calleja-Agius J. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas*. 2015; 80(3).

34. Johansson J, Nordström A, Nordström P. Objectively measured physical activity is associated with parameters of bone in 70-year-old men and women. *Bone*. 2015; 81.
35. Vorrink S, Kort H, Troosters T, Lammers J. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respiratory Research*. 2011; 12(1).
36. Wouters E, Franssen F, Spruit M. Survival and physical activity in COPD: a giant leap forward! *Chest*. 2011; 140(2).
37. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011; 140(2).
38. Kanis J, McCloskey E. Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone*. 1992; 13 Sppl 2: S1-10.
39. Riancho J, Gonzalez Macias J. Fractura vertebral: Expresión clínica y diagnóstico diferencial. In Diaz Curiel M, editor. *La fractura vertebral en la práctica clínica*. Madrid: Fondo Editorial de FHOEMO; 2005. p. 7-15.
40. Fink H, Milavetz D, Palermo L, Nevitt M, Cauley J, Genant H, et al. What Proportion of Incident Radiographic Vertebral Deformities Is Clinically Diagnosed and Vice Versa? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005; 20(7).
41. Lombardi I, Oliveira L, Mayer A, Jardim J, Natour J. Evaluation of pulmonary function and quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2005; 16(10).
42. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1993 February; 8(9).
43. van Staa T, Leufkens H, Cooper C. The epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2002; 13(10).
44. Walsh L, Wong C, Osborne J, Cooper S, Lewis S, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001; 56(4).
45. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi A, Baigi V, Mansournia N, Etminan M, et al. The effect of alcohol on osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*. 2019.
46. Bolton CE. COPD and osteoporosis. *Respiratory Medicine: COPD Update*. 2009; 5(1).
47. Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulmonary Medicine*. 2012; 12(26).
48. Kim G, Joo H, Park T, Lee J, Lee S, Jung Y, et al. Vertebral compression fractures may increase mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015; 19(5).

8. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi agradecimiento a los directores de mi Trabajo de Fin de Grado, el Dr. Daniel Narcis Nan Nan y la Dra. Carmen García Ibarbia, por guiarme y aconsejarme durante todo el proceso. Especialmente, me gustaría agradecerle a la Dra. Carmen García Ibarbia su gran disponibilidad, sus correcciones y la ayuda que me ha prestado cuando lo he necesitado.

A mi amiga y doctora Sandra de la Roz Fernández, por su ayuda con la recogida de datos, sus consejos y su apoyo constante.

Por último, quiero agradecer a mi familia su paciencia conmigo y su inestimable apoyo moral.